INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°15

BUSCA REALIZADA EM 23 DE ABRIL DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

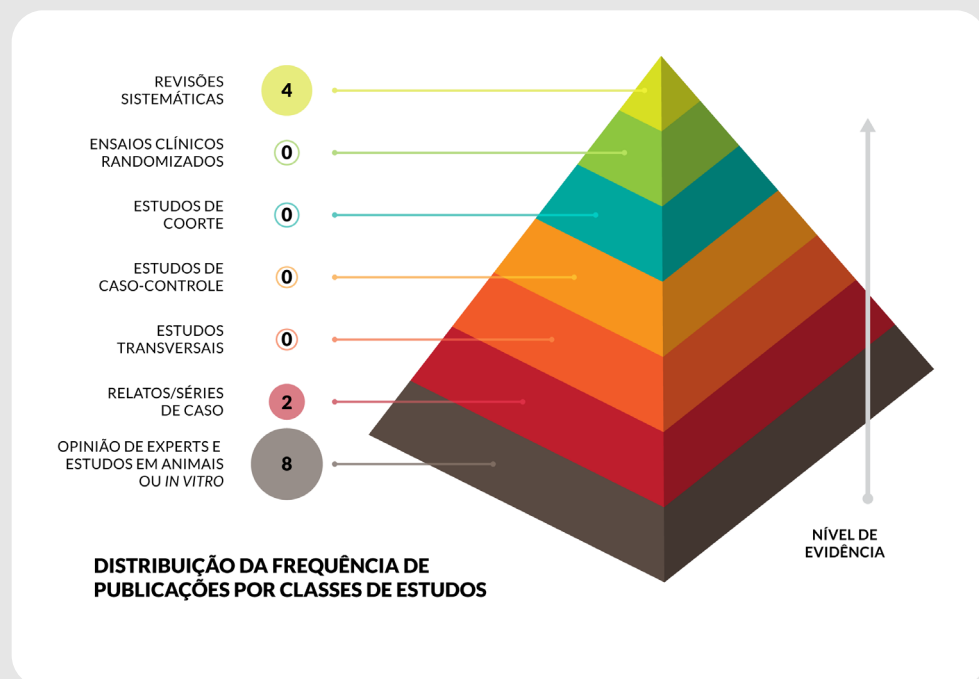
OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 14 ARTIGOS

Não foram achadas atualizações na base *Clinical Trials.* A distribuição da frequência das publicações encontradas é apresentada, por classes, segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

CLOROQUINA OU HIDROXICLOROQUINA

PROTOCOLO DE REVISÃO SISTEMÁTICA \ REINO UNIDO

O protocolo oficial da organização Cochrane estabelece os fatos iniciais sobre a COVID-19, as diversas tecnologias sendo testadas para o tratamento, a falta de uma vacina, e o interesse em profilaxia química. Em seguida, os autores revisam os mecanismos de ação da cloroquina e hidroxicloroquina nas indicações existentes, isto é, malária, artrite reumatoide e lúpus eritrematoso sistêmico, e citam as evidências *in vitro* de que os medicamentos tiveram ação contra o SARS-CoV-2. Apesar do pequeno número de estudos publicados, alguns governos já recomendaram o uso do HCQ como profilaxia para os profissionais de saúde e algumas figuras políticas importantes afirmaram que a CQ ou a HCQ deve ser usado como tratamento de primeira linha para o COVID-19. O protocolo faz uma breve revisão dos principais resultados já publicados para cloroquina ou hidroxicloroquina em COVID-19, destacando os resultados mistos de dois ensaios clínicos pequenos, coortes e pequenas séries de casos. Quanto ao uso para profilaxia, não há estudos com participantes humanos relatando o uso de CQ ou HCQ na profilaxia do COVID-19, embora alguns países tenham recomendado esse uso e existam vários ensaios em andamento. Dessa forma, os autores propõe uma revisão sistemática usando métodos padrão Cochrane, que forneça estimativas dos efeitos para o tratamento e uso profilático de CQ e HCQ, com avaliação da certeza das evidências usando a abordagem GRADE. Somente ensaios clínicos randomizados serão incluídos. Os autores pretendem atualizar esta revisão de maneira rápida à medida que novos dados se tornam disponíveis.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

O protocolo da revisão sistemática está completo de acordo com o PRISMA-P, compreendendo todas as informações requeridas. Os resultados dessa revisão sistemática serão extremamente relevantes para a tomada de decisão.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ NÃO SE APLICA

Os autores propuseram fazer uma revisão sistemática da literatura para responder sobre o uso da hidroxicloroquina para COVID-19. Pesquisaram Pubmed, EMBASE e Google acadêmico e incluíram todo tipo de estudo, além de pesquisar registros de protocolos de ensaios clínicos e bases de estudos *pre-print*, isto é, que foram submetidos a publicação, mas ainda não foram revisados por pares. No que se refere aos estudos *in vitro*, os autores incluíram 3 estudos, sendo que somente 2 deles eram para SARS-CoV-2, e 1 era para SARS-CoV e coronavírus felino. A hidroxicloroquina mostrou atividade antiviral *in vitro*. Dois estudos clínicos foram incluídos, Chen (2020) e Gautret (2020). O estudo de Chen foi randomizado e teve tamanho amostral de 30 pacientes. Não houve diferença entre o grupo de tratamento e controle no número de pacientes com teste negativo para COVID-19 no dia 7 (13 *vs.* 14); a duração da doença não diferiu entre os grupos. O estudo de Gautret foi aberto e não randomizado, com 36 pacientes. No dia 6 de acompanhamento, 70% dos pacientes tratados com HCQ foram curados virologicamente, em comparação com 12,5% no grupo controle (p = 0,001). No entanto, ambos os estudos tiveram limitações de qualidade metodológica e de tamanho amostral. Ademais, 3 estudos

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

pre-print foram incluídos, Chen (2020), Gautret (2020)b e Molina (2020), e os estudos em andamento foram citados. No entanto, os autores concluíram que há escassez de estudos em humanos bem conduzidos e adequadamente relatados sobre o uso da HCQ na COVID-19. Os autores também notaram que nenhum dos estudos publicados enfatizou os efeitos adversos e o perfil de toxicidade.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 5 de 13 critérios foram atendidos (não foi realizada meta-análise). Trata-se de uma revisão sistemática de baixa qualidade metodológica, portanto, seus resultados devem ser interpretados com cautela. Ademais, foram incluídos estudos *in vitro* e de bases *pre-print*, o que não fornece uma evidência robusta para apoiar ou não a recomendação de usar hidroxicloroquina para COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *BRASIL*

Os autores descrevem o caso de uma paciente do sexo feminino, puérpera, com hemoglobina 7,0 g/dL, de 29 anos que foi diagnosticada com a COVID-19 por RT-PCR, exames de imagem e exame clínico: tosse seca, fraqueza, dispneia e um episódio de hemoptise. A mesma foi admitida no Hospital com dispneia grave e com alterações dos exames laboratoriais: um aumento acentuado no D-dímero (8.446 ng / mL), proteína C reativa (270 mg / L) e LDH (1.000 UI / L). No 3° dia de hospitalização, a paciente apresentou piora do exame de imagem e foi transferida para a UTI. Nesse mesmo dia recebeu azitromicina e piperacilina/tazobactam. No 3° dia de UTI, foi acrescentada a hidroxicloroquina (HCQ) na dose de 400 mg 2 x ao dia. No dia seguinte, após a administração da 2° dose de HCQ, os níveis das transaminases se elevaram 10 x aos valores normais. A HCQ foi descontinuada neste momento, e os outros medicamentos foram mantidos. No 5° dia após a descontinuação, as suas transaminases foram normalizadas e também seus parâmetros clínicos (bilirrubina, tempo de protrombina e função renal) estavam normais. No 13° de UTI, a paciente apresentou a melhora de seus exames de imagem, laboratoriais e clínicos. Os autores alertam para a potencial hepatotoxicidade no uso da HCQ em pacientes em estágio leve e grave da COVID-19 e reforçam sobre a monitorização hepática no início e durante o uso da HCQ.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5/8 critérios foram atendidos, indicando moderada qualidade metodológica. Não ficou claro se a alteração das enzimas hepáticas foi pela fisiopatologia da COVID-19 ou pelo início do uso da HCQ. Neste caso, somente há uma casualidade temporal. A paciente também estava fazendo uso de outros medicamentos, desta forma seria interessante avaliar o uso e interações dessas medicações concomitantes. No relato, não foram descritas potenciais doenças subjacentes da paciente, as quais podem interferir na injúria hepática. De acordo com a descrição em poucos estudos, a injúria hepática pode estar relacionada às comorbidades preexistentes no paciente. Os autores enviaram o artigo para a publicação e não obtiveram resultados sobre a alta da paciente.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

CLOROQUINA

ESTUDO DE MODELAGEM FARMACOCINÉTICA \ HOLANDA

Nesse estudo, os pesquisadores utilizaram um modelo farmacocinético baseado em fisiologia (PBPK), no intuito de fornecer melhores evidências sobre as doses pediátricas de cloroquina (CHQ) para crianças com COVID-19. A partir da dose recomendada para adultos com COVID-19 (44 mg/kg), os autores simularam a exposição total do fármaco, em adultos e crianças, e compararam com dados farmacocinéticos já publicados. As simulações mostraram diferenças na exposição da CHQ em crianças de diferentes idades e adultos, quando administrada a mesma dose baseada no peso corporal. A partir dessas observações, os pesquisadores sugerem as seguintes doses cumulativas totais: 35 mg/kg (base CHQ) para crianças de 0 a 1 mês, 47 mg/kg para crianças de 1-6 meses, 55 mg/kg para crianças de 6 meses-12 anos, e 44 mg/kg para adolescentes e adultos, não excedendo 3300 mg em nenhum paciente.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para se avaliar a qualidade metodológica de estudos de farmacocinética. O estudo está bem detalhado, porém apresenta algumas fragilidades metodológicas: a dose de CHQ em adultos, utilizada no modelo farmacocinético, foi baseada em doses para tratamento da malária e em poucos dados sobre seu uso para COVID-19. À medida que mais dados da CHQ em adultos se tornem disponíveis, novas simulações para crianças devem ser feitas, a fim de confirmar os resultados apresentados. Uma vez que a concentração plasmática ideal de CHQ para COVID-19 ainda não está bem definida, os autores presumiram que a exposição sistêmica da CHQ correspondente em adultos resultaria em concentração pulmonar semelhante em pediatria, o que requer uma investigação mais aprofundada. Por fim, faltam dados farmacocinéticos para verificar as simulações pediátricas de CHQ de crianças com menos de 6 meses de idade.

PLASMA CONVALESCENTE

REVISÃO NARRATIVA \ ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

Os autores trazem pontos importantes sobre a preparação e a transfusão do plasma convalescente (PC) em pacientes com a COVID-19. Na ausência da definição de uma indicação terapêutica para essa doença, o plasma convalescente surge como um tratamento experimental. Desta forma, para que essa opção terapêutica possa ser utilizada, deve-se seguir as diretrizes éticas (aprovação por um comitê de ética, uso de termo de consentimento para doadores e receptores) e regulatórias do país. O PC deve ser usada dentro de um contexto de estudo, a fim de mensurar a eficácia e a segurança, bem como comparar essa terapia com outras usadas para a COVID-19. Os pontos abordados foram: elegibilidade dos pacientes (preferencialmente doadores do sexo masculino ou mulheres que nunca engravidaram, essa última pela presença de anticorpos HLA), pré-triagem (métodos para confirmar se o paciente é elegível para doar, bem como titulação de anticorpos no soro), critérios para a coleta do plasma, tratamento pós doação de plasma (testes adicionais para controlar o risco residual de

infecções, armazenamento de alíquotas em freezer -80°) e as recomendações para transfusão de plasma. A transfusão de sangue total para fornecer plasma convalescente deve ser evitada, a menos que o uso de sangue total seja clinicamente indicado. Eles descrevem sobre a importância da retenção das amostras dos doadores e receptores com a finalidade de análises retrospectivas sobre dosagens e a caracterização de receptores que teriam mais benefícios com o tratamento.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para se avaliar a qualidade metodológica de revisões narrativas. A escrita e a abordagem do artigo foram objetivas e abrangentes. Os autores descrevem esse artigo, referenciando o manual da Organização Mundial de Saúde, de 2017, como literatura principal dentre poucas referências citadas. Este manual trata do uso de plasma convalescente em doenças causadas por vírus emergentes. Embora no passado o plasma convalescente não tenha sido usado para tratamento da COVID-19, os autores descrevem de forma ampla os cuidados da obtenção e do uso das amostras de plasma, a importância da análise dos dados dos desfechos e da ética durante todo o processo do uso dessa terapêutica, bem como os riscos para doadores e receptores.

CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS

META-ANÁLISE \ *ÍNDIA*

Foi realizada uma revisão sistemática para avaliar o uso de corticosteroides sistêmicos (CS) no tratamento de pacientes com COVID-19. Nove estudos foram selecionados para metanálise, sendo três com SARS, um com MERS e cinco com COVID-19, totalizando 2.179 pacientes. A mortalidade foi alta em pacientes com SARS, MERS e COVID-19 combinados, que receberam tratamento com CS, comparada a quem não recebeu (RR:1,24; IC95% 1,08-1,42, I2: 61,26), com heterogeneidade moderada. Porém, não houve diferença significativa de mortalidade entre pacientes exclusivamente de COVID-19 (1.179) que receberam CS e os que não receberam (RR: 1,26; IC95%: 0,96-1,66; I2: 74,46). Estes estudos apresentaram moderada a alta heterogeneidade. A meta-análise dos estudos exclusivamente com COVID-19 não encontrou diferença significativa de mortalidade entre tratados com CS e não tradados, corroborando com as recomendações do painel *Surviving Sepses Campaign COVID-19* sobre utilização de baixas doses de CS com curta duração, em pacientes críticos de SRAG por COVID-19.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

A ferramenta AMSTAR-2 foi utilizada para avaliação da qualidade da meta-análise, 7 de 16 critérios foram atendidos, caracterizando-se com baixa qualidade metodológica. Os principais pontos fracos foram a ausência da tabela com os artigos excluídos e as razões para exclusão, além de não ter mencionado o risco de viés dos estudos incluídos na metanálise. Apenas o viés de publicação foi analisado. Os autores apontaram os diferentes tipos de corticosteroides avaliados como uma limitação que pode ter tido impacto na análise.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 SUS MINISTÉRIO DA SAÚDE PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

REVISÃO RÁPIDA \ *CHINA*

Esta revisão rápida teve como objetivo explorar a eficácia clínica e a segurança de imunoglobulinas intravenosas (IVIG) no tratamento de crianças com COVID-19 grave. Seis estudos envolvendo 198 pacientes, de um total de 1519 artigos, foram incluídos nessa revisão (1 ensaio clínico randomizado, 4 séries de casos e 1 relato de caso). Resultados conflitantes sobre sobrevida, mortalidade e incidência de infecção hospitalar entre os artigos incluídos, associados a baixa qualidade das evidências selecionadas, indicam que, atualmente, as evidências existentes são insuficientes para garantir a eficácia ou segurança de IVIG no tratamento de COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 11/16 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Três critérios (03/16) não se aplicaram nesta avaliação, uma vez que não houve metanálise dos dados. Alguns artigos podem não ter sido selecionados, já que apenas estudos publicados em chinês e inglês foram incluídos nessa revisão. Por fim, o tamanho total da amostra deste estudo foi insuficiente para permitir fortes conclusões, e a qualidade dos estudos incluídos foi geralmente baixa, o que afeta a certeza dos resultados,.

IMUNOSSUPRESSOR EM ESCLEROSE MÚLTIPLA (OCRELIZUMAB)

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Descrição do caso de paciente com esclerose múltipla, 58 anos, branco, homem, que faz uso de ocrelizumab (anticorpo monoclonal anti-CD20), com a última dose em agosto de 2019. Esse paciente foi admitido no Hospital por ter desenvolvido febre alta persistente e tosse severa. A imunofenotipagem de linfócitos de sangue periférico confirmou uma depleção completa de células B, conforme descreve a farmacodinâmica do ocrelizumab. Os resultados laboratoriais mostraram contagem de linfócitos (7,79 × 10^9 células/L, intervalo de 4,90 a 9,80 e 1,50 × 10^9 células/L, faixa de 1,10 a 4,80, respectivamente), com proteína C reativa elevada (63,1 mg/L, intervalo 0 a 5), discreto aumento dos níveis de interleucina-6 (IL - 6) (6 pg/ml, intervalo de 0 a 3,4) e hipogamaglobulinemia IgG moderada (6,5g/L). O diagnóstico de COVID-19 foi realizado a partir de duas amostras nasais para realização de RT-PCR, com resultado positivo em ambas. As Imagens de exame de raio X de tórax foram normais. O paciente foi tratado para o sintoma da febre, com paracetamol, que cessou em dois dias. Em seguida, recebeu alta, os parâmetros laboratoriais estavam normais e a concentração de proteína C reativa estava reduzida. Foi realizado um contato telefônico com o paciente e este relatou que não ocorreram novos eventos. Esse é o relato do primeiro caso de paciente que desenvolveu a COVID-19 com depleção de células B, sem complicações graves. As hipóteses dos autores são que a persistência de células B nos órgãos linfoides secundários, associada com uma resposta imune moderadamente reduzida (devido à falta de células B periféricas), podem ter desempenhado um papel favorável nesse paciente. A ausência do aumento significativo da IL-6

supostamente apoia essa hipótese. Caso essa possibilidade se confirme em mais casos, os autores sugerem a depleção celular tem efeito protetor para a manifestação grave da COVID-19, bem como o uso do imunossupressor, tais como o ocrelizumab, em casos sérios dessa doença.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 8/8 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Seguem alguns pontos a se considerar sobre o relato de caso: A história médica do paciente foi descrita não somente em momento prévio à admissão hospitalar. Embora o exame de imagem do pulmão tenha se mostrado normal, duas amostras nasais foram realizadas para confirmar o diagnóstico por RT-PCR juntamente aos parâmetros clínicos. Há autores que declaram conflitos de interesse com indústrias produtoras de imunossupressores.

ATIVADOR DE TECIDO PLASMINOGÊNIO (TPA)

MODELAGEM ESTATÍSTICA (MARKOV) \ NÃO SE APLICA

Os autores consideram que a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) de COVID-19 está associada com deposição disseminada de fibrina intravascular e, por isso, há o interesse de explorar o papel da tPA em melhorar a mortalidade causada pela síndrome. Foi criado um modelo de Markov para estimar o impacto do uso do tPA sistêmico como resgate em pacientes com SRAG/COVID-19, além de um uso mais agressivo para intervenções em um estado anterior de progressão da doença. O modelo simulou 100.000 pacientes em estado crítico de COVID-19 em dois grupos: (1) receberam tPA imediatamente após o diagnóstico de SRAG (50.000) ou (2) receberam terapia padrão para SRAG (50.000). Os estados de transição foram: SRAG grave/moderada/leve, recuperação e morte, em ciclos de 7 dias (período de administração da tPA). Ademais, com base nos dados produzidos pela Imperial *College of London*, os autores também modelaram os seguintes cenários: (1) o tPA administrado apenas a pacientes elegíveis para terapia de resgate e (2) todos os pacientes que se apresentaram na UTI com SRAG. As estimativas para o modelo 1 foram extraídas da experiência de COVID-19 em Wuhan. Comparado aos pacientes que não receberam tPA, o paciente que recebeu o uso de terapia de resgate passou para a recuperação com mais rapidez e frequência. De forma correspondente, o uso de tPA foi associado à mortalidade reduzida (47,6% [tTPA] vs. 71,0% [sem tPA]) na conclusão do modelo. Em análise de sensibilidade, a utilização de tPA reduziu significativamente a mortalidade em 4 semanas para SRAG inicial leve (15,2% [tTPA] vs. 60,5% [sem tPA]), moderada (26,4% [tTPA] vs. 62,0% [sem tPA]) e pelos critérios de terapia de resgate (47,6% [tTPA] vs. 71,4% [sem tPA]). Quando expandida para toda a população com ventilação mecânica pelo COVID-19, a mortalidade foi drasticamente reduzida, tanto no cenário de distanciamento social ideal (39,1 [tPA] vs. 75,0 [sem tPA]), quanto no cenário sem distanciamento social (87,7 [tPA] vs. 168,8 [sem tPA]).[9]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136 | SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar a qualidade metodológica de estudos de modelagem matemática. Tais estudos têm limitações inerentes, por se tratarem de representações limitadas da realidade. As variáveis que "alimentam" o modelo foram coletadas de dois estudos que estudaram SARS em geral, um estudo sobre COVID-19 em Wuhan, e a efetividade do medicamento foi retirada de um ensaio sobre artérias coronarianas (GUSTO-I trial). Dessa forma, trata-se de um estudo de modelagem robusto, com análise de sensibilidade e alguns dados de COVID-19. No entanto, existe ainda grande incerteza associada, pois não existem dados clínicos sobre o uso de tPA em pacientes críticos com COVID-19.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Os autores apresentaram uma revisão crítica das diferentes terapias que estão sendo utilizadas no tratamento da COVID-19, com o objetivo de informar os cardiologistas sobre mecanismo destes agentes terapêuticos menos familiares para estes especialistas. São mencionados os usos de terapias que atuam na entrada do vírus na célula, como cloroquina e hidroxicloroquina. Também são discutidos os análogos de nucleosídeos: remdesivir (GS-5734) incluído no *SOLIDARITY*; favipiravir (Avigan®), que em estudos preliminares, demonstrou ter uma atividade antiviral mais potente que o lopinavir / ritonavir; e ribavirina (COPEGUS®). Os inibidores de proteases, como lopinavir, geralmente usados junto com outro inibidor de protease (lopinavir/ritonavir [Kaletra®]), tem sido usado também no tratamento da COVID-19. Alguns estudos empregaram a dose de 400mg de Lopinavir e 100 mg de Ritonavir 2x/dia/14 dias, e apesar de não ter encontrado diferenças entre o grupo tratado e controle para alguns desfechos, a mediana de tempo de internação foi menor entre os tradados. Destaca-se que esta combinação é um dos braços do estudo *SOLIDARITY*. Os imunomoduladores como IFN-α/β e IFN-γ, tem sido utilizados. A combinação Lopinavir/Ritonavir e IFN-β1b está sendo avaliada no tratamento casos confirmados de MERS que foram hospitalizados, e também pelo *SOLIDARITY*. Outros imunomoduladores estudados são os inibidores de IL-6, Tocilizumabe (ACTEMRA®), glicocorticosteroides, Siltuximab (SYLVANT®) e Sarilumab (KEVZARA®).[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliar a qualidade de revisões narrativas. O estudo cumpriu o objetivo de alertar os cardiologistas que estão atendendo pessoas com COVID-19, sobre possíveis fatores de risco, mecanismos de ação dos principais medicamentos e informar sobre 33 ensaios clínicos em curso.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ *AUSTRÁLIA*

O estudo revisa compostos sintéticos e naturais com capacidade de inibir proteínas quinases PKA. Essas proteínas tem papel fundamental na regulação celular e sua desregulação implica na manifestação de doenças, como câncer, infecções virais, malária etc. Estudos apontam que o processo infeccioso do SARS-CoV-2 é dependente da desregulação de produção dessas proteínas e, portanto, a inibição da produção dessas quinases poderia ser uma abordagem terapêutica interessante. Dentre compostos naturais, os autores citam que Própolis, Pimenta de Sichuan e isolados de Melatonina e Triptolide possuem capacidade de inibir a produção das quinases e poderiam ser utilizados para estudos clínicos no combate à COVID-19. Além desses, medicamentos sintéticos como ivermectina, hidroxicloroquina e hidroxicloroquina+azitromicina são medicamentos com poder de ligação às regiões alvo para tratamento de COVID-19. É necessário observar que estão sendo desenvolvidos estudos clínicos com esses compostos para avaliação de sua eficácia.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação metodológica de revisões narrativas. Uma análise crítica do estudo permite inferir que se trata de uma revisão incompleta no que diz respeito às evidências que a literatura científica disponibiliza sobre compostos utilizados contra COVID-19. Faltam comentários adicionais sobre efeitos colaterais dos medicamentos, além de não haver indicativo das bases utilizadas para a seleção dos trabalhos citados. Igualmente, não há menção sobre termos empregados nas buscas e critérios de inclusão.

BARICITINIBE

REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA*

O estudo discorre sobre a ação do inibidor da Janus quinase, Baricitinibe, utilizado por pacientes com artrite reumatoide, e seu reposicionamento para tratamento de pacientes acometidos por COVID-19. O medicamento tem efeito potencial sobre a endocitose de vírus em células pulmonares, por meio da inibição da enzima AAK1 e interferindo no mecanismo JAK-STAT. O artigo discute que o medicamento não deve ser administrado em pacientes com COVID-19, pois a contagem de neutrófilos e linfócitos desses doentes em geral é limítrofe ao recomendado para administração do fármaco, o que pode exacerbar quadros anêmicos. Além disso, foi observada elevação de níveis de creatina quinase em pacientes gravemente acometidos por COVID-19, representando um risco para administração de Baricitinibe que igualmente eleva a produção dessas enzimas relacionadas com lesões cardíacas. Por último, estudos apontam que a administração de Baricitinibe pode reativar vírus latentes, gerando coinfecções em pacientes acometidos por COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação metodológica de revisões narrativas. Uma fragilidade encontrada foi a não indicação das bases consultadas para a seleção dos estudos, bem como a omissão de critérios de inclusão. Por outro lado, a revisão aponta com clareza os motivos pelos quais o medicamento não deve ser recomendado aos acometidos por COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
MINISTÉRIO DA SAÚDE
PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

TERAPIA ANTICOAGULANTE

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA E FRANÇA*

Trata-se da elaboração de recomendações, baseadas no levantamento de evidências científicas em várias bases, para a profilaxia e o gerenciamento do tromboembolismo venoso (TEV) associado a COVID-19, uma vez que este tem sido frequentemente relatado em casos da doença. O artigo traz recomendações de monitoramento para todas as fases da doença, inclusive para pacientes com sintomas leves a moderados, que não possuem a recomendação de internação. Os autores mencionam os fatores que devem ser considerados, como idade e presença de comorbidades tais como hipertensão, diabetes e doenças hemorrágicas. Em pacientes internados, sugerem um monitoramento contínuo da concentração de D dímero sanguíneo para avaliar o risco do desenvolvimento de TEV. Além disso, sugerem o uso de anticoagulantes como a heparina de baixo peso molecular (como a enoxaparina), em doses específicas para cada situação ou gravidade da COVID-19.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação de artigos de revisão narrativa. Em leitura crítica, o artigo faz um excelente levantamento dos fatores a serem monitorados que poderiam predispor ao surgimento de trombos e consequente TEV, em pacientes com a COVID-19. Apesar de não ter uma sugestão de esquema terapêutico preventivo ou de tratamento, o artigo pode servir como um guia inicial para consulta dos parâmetros a serem avaliados.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

Trata-se de uma revisão narrativa na qual os autores discorrem sobre possíveis tratamentos para a COVID-19. A revisão menciona brevemente o andamento de estudos clínicos e resultados publicados com remdesivir, fosfato de cloroquina, arbidol (umifenovir), lopinavir/ritonavir, uso de anticorpos, desenvolvimento de vacinas e uso de células-tronco. Baseado no levantamento feito, acreditam que, atualmente, o remdesivir parece ser o medicamento mais promissor para o tratamento de pneumonia causada por COVID-19.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação de artigos de revisão narrativa. Deve-se ressaltar, contudo, que se trata de uma revisão muito breve sobre os possíveis tratamentos para a COVID-19 e que os próprios autores reconhecem que ainda é necessária a finalização dos ensaios clínicos randomizados para que qualquer recomendação possa ser feita.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 · SUS · MINISTÉRIO DA SAÚDE · PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

REFERÊNCIAS

1. Singh B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T. **Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19**. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 4. Art. No.: CD013587. DOI: 10.1002/14651858.CD013587.
2. Suranagi UD, Rehan HS, Goyal N. **Hydroxychloroquine for the management of COVID-19: Hope or Hype? A Systematic review of the current evidence**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.16.20068205. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/04/22/2020.04.16.20068205.abstract
3. Falcão MB, Pamplona de Góes Cavalcanti L, Filgueiras Filho NM, Antunes de Brito CA. **Case Report: Hepatotoxicity Associated with the Use of Hydroxychloroquine in a Patient with Novel Coronavirus Disease (COVID-19)**. Am J Trop Med Hyg. 2020 Apr 17;. doi: 10.4269/ajtmh.20-0276. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32314698.
4. Laurens F.M. Verscheijden, *et al.* **Chloroquine dosing recommendations for pediatric COVID-19 supported by modeling and simulation**. Doi: 10.1002/CPT.1864
5. Epstein J, Burnouf T. **Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma**. Vox Sang. 2020 Apr 22;. doi: 10.1111/vox.12939. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32319102.
6. Gangopadhyay, KK; Mukherjee, JJ; Sinha,B; Ghosal S. **The role of corticosteroids in the management of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20069773
7. Zhang J, Yang Y, Yang N, *et al*. **Intravenous Immunoglobulin of COVID-19 Effectiveness of Intravenous Immunoglobulin for Children with Severe COVID-19: A Rapid Review**. medRxiv preprint DOI: https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20064444.
8. Novi G, Mikulska M, Briano F, Toscanini F, Tazza F, Uccelli A, Inglese M. **COVID-19 in a MS patient treated with ocrelizumab: does immunosuppression have a protective role?**. Mult Scler Relat Disord. 2020 Apr 15;42:102120. doi: 10.1016/j.msard.2020.102120. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32315980.
9. Choudhury R, Barrett CD, Moore HB, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, *et al*. **Salvage use of tissue plasminogen activator (tPA) in the setting of acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to COVID-19 in the USA: a Markov decision analysis**. World J Emerg Surg. 2020 Apr 20;15(1):29. doi: 10.1186/s13017-020-00305-4.
10. Ky B, Mann DL. **COVID-19 Clinical Trials: A Primer for the Cardiovascular and Cardio-Oncology Communities**. JACC CardioOncol [Internet]. 17 de abril de 2020; Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164888/
11. Maruta H, He H. **PAK1-blockers: Potential Therapeutics against COVID-19**. Med drug Discov [Internet]. 2020;100039. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32313880%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7166201
12. Praveen D, Puvvada RC, Aanandhi MV. **Janus Kinase inhibitor baricitinib is not an ideal option for management of COVID-19**. Int J Antimicrob Agents. 2020;105967.
13. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, Liu P, Elalamy I, Wang C. **Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines**. Thromb Haemost. 2020 Apr 21. doi: 10.1055/s-0040-1710019.

14. Zhu S, Guo X, Geary K, Zhang D. **Emerging Therapeutic Strategies for COVID-19 patients**. Discoveries (Craiova). 2020 Mar 12;8(1):e105. doi: 10.15190/d.2020.2.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (24 de abril de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ / Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136
PÁTRIA AMADA BRASIL

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
17	08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
18	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
19	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA
20	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
22	14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
25	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti- HEMORIO
26	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA
27	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais- PUCMG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
SUS | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
28	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo.	Diretoria de Ensino e Pesquisa- DENPE
29	18/04/2020	Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas- UNICAMP
30	21/04/20	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972